

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
11 апреля 2008 г.
Регистрационный № 091-1107

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук О.Г. Суконко, канд. мед. наук С.А. Красный, канд. мед. наук С.Л. Поляков, канд. мед. наук А.И. Ролевич, А.А. Минич

Минск 2009

Инструкция разработана с целью обеспечения эффективного лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП) (Tis, Ta и T1) с высоким и средним риском развития рецидива и прогрессирования. К группе высокого риска относятся опухоли T1, низкодифференцированные (G3) опухоли (классификация ВОЗ, 1974), множественные или часто рецидивирующие опухоли, наличие первичного или сопутствующего рака *in situ*, а к группе среднего риска — опухоли в стадии Ta, имеющие высокую (G1) или среднюю (G2) степень дифференцировки, множественные, рецидивирующие, размером более 3 см.

Применение иммунотерапии у пациентов с высоким риском способно предотвратить прогрессирование опухоли и тем самым избежать необходимости в цистэктомии, а также уменьшить риск смерти от РМП у данной категории больных. У пациентов со средним риском иммунотерапия может позволить снизить частоту рецидивов опухоли и тем самым улучшить качество жизни, уменьшить затраты здравоохранения на лечебные мероприятия.

Область применения — клиническая онкоурология. Предложенный метод лечения может быть рекомендован для внедрения в онкологических диспансерах.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

- вакцина БЦЖ для внутривезикулярного введения, 1 доза;
- человеческий рекомбинантный интерферон α_2 -b 6 млн. ЕД;
- физиологический раствор натрия хлорида;
- шприц Жане;
- уретральный катетер Фолея (20–22 Ch) или Нелатона.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Внутрипузырная иммунотерапия с использованием БЦЖ и интерферона- α_2 показана при соблюдении всех нижеперечисленных условий:

- поверхностный переходно-клеточный РМП T1, множественные или часто рецидивирующие опухоли Ta, опухоли Ta > 3 см, первичный или сопутствующий рак *in situ*, низкая степень дифференцировки (классификация ВОЗ, 1974);
- визуально радикальная трансуретральная резекция (ТУР);
- начало иммунотерапии не ранее чем через 2 недели после предшествующей ТУР;
- отсутствие отдаленных или регионарных метастазов;
- отсутствие срочных показаний к цистэктомии: кровотечение, выраженная дизурия с уменьшением емкости мочевого пузыря;
- отсутствие клинически выраженной инфекции мочевых путей;
- отсутствие макрогематурии;
- достаточная функциональная емкость мочевого пузыря;
- отрицательная или нормэргическая реакция после пробы Манту;

- отсутствие экстравезикальных опухолей (почечной лоханки, мочеточника).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- наличие мышечно-инвазивной опухоли мочевого пузыря (стадия T2 и более);
- наличие отдаленных или регионарных метастазов;
- наличие уретерогидронефроза;
- срочные показания к цистэктомии: кровотечение, выраженная дизурия с уменьшением емкости мочевого пузыря;
- малый функциональный объем мочевого пузыря (< 150 мл);
- клинически выраженная инфекция мочевых путей;
- макрогематурия;
- патология уретры, препятствующая катетеризации мочевого пузыря (стриктура, ложный ход);
- наличие экстравезикальной опухоли (поражение почечной лоханки, мочеточника);
- гиперэргическая реакция после пробы Манту;
- гиперчувствительность к вакцине БЦЖ;
- активный туберкулез;
- иммунодефицитные состояния, в т. ч. СПИД;
- непереходно-клеточное строение опухоли мочевого пузыря (плоскоклеточный рак или аденокарцинома);
- беременность или лактация;
- травматичная катетеризация мочевого пузыря.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Лечение начинается не ранее чем через 2–3 недели после предшествующей ТУР и может проводиться амбулаторно.

Больной не должен пить много жидкости накануне инстилляции. В асептических условиях в мочевой пузырь по уретре вводится стерильный катетер. Мочевой пузырь освобождается от мочи, и в него по катетеру, смазанному небольшим количеством лубриканта, вводится смесь 120–125 мг вакцины БЦЖ для внутривезикального использования и 6 млн ЕД интерферона- α_2 , растворенная в 50 мл физиологического раствора на 2 ч. Больного просят менять положение тела через равные промежутки времени (10 мин). По истечении 2 ч пациент опорожняет мочевой пузырь. При травматичной катетеризации мочевого пузыря (катетер вводился с большим затруднением, отмечается появление примеси крови в моче) БЦЖ не вводится, терапия откладывается на 1 неделю. Курс лечения состоит из 6 процедур с интервалом 7 дней. Следует проинструктировать пациента о необходимости в течение суток после инстилляции мочиться сидя. После каждого мочеиспускания в течение первых 6 ч после инстилляции необходимо проводить дезинфекцию унитаза с помощью 200 мл хлорсодержащего отбеливателя, который необходимо

оставлять в унитазе не смывая в течение 15 мин. Необходимо тщательно мыть руки с мылом после каждого мочеиспускания. В течение суток после инстилляций следует принимать не менее 12 стаканов жидкости.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможные осложнения внутривезикулярной иммунотерапии с использованием БЦЖ и интерферона- α_2 можно разделить на местные и системные.

Местные осложнения:

- БЦЖ-цистит;
- гематурия;
- бактериальный цистит;
- гранулематозный простатит;
- орхоэпидидимит;
- абсцесс почки;
- контрактура мочевого пузыря;
- стриктура мочеточника;
- стриктура уретры.

Наиболее частым местным осложнением внутривезикулярной иммунотерапии с использованием вакцины БЦЖ и интерферона- α_2 является БЦЖ-цистит, который наблюдается у 40% пациентов. Цистит диагностируется при появлении ирритативных симптомов со стороны мочевого пузыря (дизурия, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию) и подразделяется по степени тяжести на легкий, умеренный и выраженный. Легкий цистит сопровождается незначительными симптомами, не требующими лечения. Умеренный цистит купируется под воздействием терапии. Назначаются спазмолитики, антихолинергические препараты. Выраженный цистит не купируется, несмотря на проведение соответствующего лечения в течение более 72 ч. При выраженном цистите очередная инстиляция БЦЖ откладывается до его купирования. Назначается 300 мг изониазида в сутки в течение 1–2 недель или до ликвидации симптомов.

Гематурия наблюдается у 1–20% пациентов и по степени тяжести подразделяется на легкую, умеренную и выраженную. Легкая — периодическая макрогематурия без сгустков. Умеренная — персистирующая макрогематурия или макрогематурия с отхождением сгустков; может требоваться катетеризация или инструментальное лечение либо трансфузии крови. Выраженная макрогематурия требует хирургической остановки или выявляется глубокое изъязвление мочевого пузыря. При наличии макрогематурии перед очередной инстилляцией БЦЖ процедура откладывается до остановки кровотечения.

Выраженные местные осложнения (простатит, орхоэпидидимит, абсцесс почки) требуют прекращения терапии БЦЖ и назначения противотуберкулезного лечения: изониазид 300 мг, рифампицин 600 мг и этамбутол 20 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев.

Системные осложнения:

- общая слабость;
- гриппоподобные симптомы (озноб, лихорадка);
- аллергические реакции (артралгия, миалгия, сыпь);
- гранулематозный пневмонит;
- гранулематозный гепатит;
- БЦЖ-сепсис.

Общая слабость и утомляемость подразделяется по степени тяжести на легкую, умеренную и выраженную и оценивается пациентом субъективно.

Наиболее частым системным осложнением внутрипузырной иммунотерапии с использованием вакцины БЦЖ и интерферона- α_2 , является лихорадка, которая отмечается в 2,9% случаев.

Лихорадка подразделяется по степени тяжести на легкую, умеренную и выраженную. Легкая лихорадка до 38 °С купируется в течение 24 ч и не требует лечения. Умеренная лихорадка — 38–39 °С более 24 ч требует назначения противотуберкулезного препарата (изониазид) и перерыва в лечении до купирования симптоматики. При выраженной лихорадке выше 39 °С требуется противотуберкулезное лечение: изониазид 300 мг, рифампицин 600 мг и этамбутол 20 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев. Терапия БЦЖ далее не проводится.

Аллергическая реакция (0,3–0,5%) на введение БЦЖ купируется приемом 300 мг изониазида в сутки в течение до 3 месяцев. Терапия БЦЖ прекращается.

Выраженные системные инфекционные осложнения (пневмонит, гепатит) наблюдаются в 1,2–3% случаев и требуют прекращения терапии БЦЖ и назначения противотуберкулезного лечения: изониазид 300 мг, рифампицин 600 мг и этамбутол 1200 мг в сутки в течение 6 месяцев.

При БЦЖ-сепсисе, который имеет место у 0,4% пациентов, с выраженной лихорадкой выше 39 °С и гипотензии требуется госпитализация и интенсивное лечение: изониазид 300 мг, рифампицин 600 мг, этамбутол 1200 мг в сутки в течение 6 месяцев, а также введение преднизолон 40 мг внутривенно в сутки. Лечение преднизолоном проводится до купирования гипотензии с последующим снижением дозы в течение 1–2 недель. Терапия БЦЖ прекращается.